

(92000)

特
許
願
出

許 願 出

昭和49年4月25日

特許庁長官 斎藤 英雄 殿

1. 発明の名称 アミノアルコキシ-3,4-ジヒドロ
カルボスチリル誘導体の製造法

2. 発明者 徳島市川内町大松774番地
中 川 量 之
(ほか1名)

3. 特許出願人 東京都千代田区神田司町2丁目9番地
大塚製薬株式会社
代表者 大塚 正 士

4. 代理人 大塚市東区平野町2の10 平和ビル 電話大阪(203)0941番
(6685) 弁理士 三 枝 八 郎
(ほか2名)

5. 添附書類の目録

- (1) 委任状 1 通
(2) 願書副本 1 通
(3) 明細書 1 通
(4) 図 1 通



49-047348

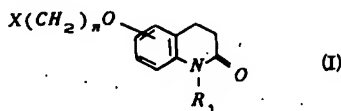
明 細 書

発明の名称 アミノアルコキシ-3,4-ジヒドロ

カルボスチリル誘導体の製造法

特許請求の範囲

1 一般式



(式中 R_1 は水素原子、低級アルキル基、アルケニル基またはアルアルキル基を示す。 n は2または3を示し、 X はハロゲン原子を示す。)

で表わされるハロゲンアルコキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル誘導体と一般式

⑬ 日本国特許庁

公開特許公報

⑪ 特開昭 50-142576

⑬ 公開日 昭50.(1975) 11. 17

⑫ 特願昭 49-47346

⑭ 出願日 昭49.(1974) 4. 26

審査請求 未請求 (全6頁)

庁内整理番号 5647 44

6855 44
6855 44
5647 44

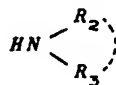
⑫ 日本分類

16 E432
16 E451.1
30 Q133.32
30 H22

⑫ Int. Cl²

C07D215/20
C07D401/12
C07D413/12
A61K 31/47
A61K 31/535
(C07D401/12
C07D215/20
C07D295/08)

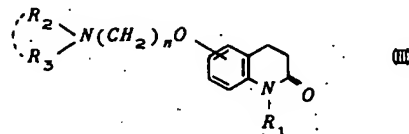
特許願へつづ



(III)

(式中 R_2 , R_3 は同一または異なつて水素原子、低級アルキル基またはシクロアルキル基を示し、あるいはこの R_2 , R_3 は窒素原子と共に酸素原子を介し、または介することなく互に結合して形成される複素環基を示す)

で表わされるアミン誘導体とを反応させることを特徴とする一般式



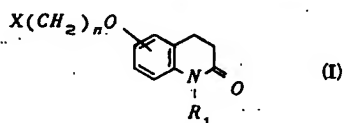
(式中 R_1 , R_2 , R_3 , n は前記に同じ)

で表わされるアミノアルコキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル誘導体の製造法。

発明の詳細な説明

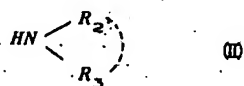
本発明は新規化合物アミノアルコキシ-3,4-ジヒドロカルボステリル誘導体の製造法に関する。

さらに詳しくは本発明は一般式



(式中 R_1 は水素原子、低級アルキル基、アルケニル基またはアルアルキル基を示す。 n は2または3を示し、 X はハロゲン原子を示す)

で表わされるハロゲンアルコキシ-3,4-ジヒドロカルボステリル誘導体と一般式



(式中 R_2 , R_3 は同一または異なつて水素原子、

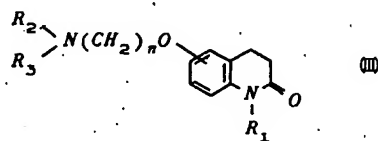
5, 6, 7または8位を水酸基で置換された3,4-ジヒドロカルボステリルにジハロゲンアルキル誘導体を脱ハロゲン化剤の存在下反応させて得られる。

本発明のハロゲンアルコキシ-3,4-ジヒドロカルボステリル誘導体とアミン誘導体との反応に当り一般式(II)のアミン誘導体は一般式(I)のハロゲンアルコキシ-3,4-ジヒドロカルボステリル誘導体に対して過剰量を用いられるが、一般に3~5倍モル用いるのがよい。本反応にはメタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、エーテル、ジオキサン等のエーテル類あるいはベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類を溶媒として用いられなかでもメタノール、

特開 昭50-142576(2)

低級アルキル基またはシクロアルキル基を示し、あるいはこの R_2 , R_3 は窒素原子と共に酸素原子を介しまたは介することなく互に結合して形成される複素環基を示す)

で表わされるアミン誘導体とを反応させることを特徴とする一般式



(式中 R_1 , R_2 , R_3 , n は前記に同じ)

で表わされるアミノアルコキシ-3,4-ジヒドロカルボステリル誘導体の製造法に係わるものである。

一般式(I)のハロゲンアルコキシ-3,4-ジヒドロカルボステリル誘導体は新規化合物であつて、

エタノール等が有利に用いられる。反応は室温ないし150℃好ましくは50~100℃で行なうのがよい。アミノアルコキシ-3,4-ジヒドロカルボステリル誘導体およびその塩は抗炎症作用、血小板凝集抑制作用を有し、消炎薬、血栓予防薬として有用である。

なお本発明の目的化合物はこれをイソプロパノール等に溶解したのち塩酸、硫酸、りん酸、臭化水素酸等の無機酸、しゅう酸、マレイン酸、フマル酸、りんご酸、酒石酸、くえん酸、アスコルビン酸等の有機酸を加えた酸付加塩も同一目的の医薬として用いられる。

実施例 1

5-(2-クロロエトキシ)-3,4-ジヒドロカルボステリル 4.5g をエタノール 50 ml に溶解

し、 β -ブチルアミン14.6gを加えて12時間還流を行なう。反応液を減圧濃縮し残渣に濃塩酸を加え析出する。5-(2-クロロエトキシ)-3,4-ジヒドロカルボスチリルを除去する。母液を減圧濃縮乾固する。濃縮残留物を水に溶解して酢酸エチルで抽出を行い、水層を希水酸化ナトリウム液でアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出を行なう。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後酢酸エチルを留去し、残留物をイソプロパノールに溶解して塩酸ガス飽和ジオキサン液を加え、析出する結晶を回収する。この結晶をエタノールから再結晶して無色鱗片状の5-(2- β -ブチルアミノエトキシ)-3,4-ジヒドロカルボスチリル塩酸塩0.2gを得る。 $m.p. 280^{\circ}C$ (分解)

実施例 2

ロカルボスチリル4.8gをエタノール50mlに溶解し、 β -ブチルアミン14.6gを加えて20時間還流を行なう。反応液を減圧濃縮し、濃塩酸を加えて析出する結晶を回収する。母液を減圧濃縮し、残渣を水に溶解し、酢酸エチルで抽出を行なう。水層を冷却後析出する結晶を回収する。この結晶をエタノールから再結晶して無色針状の5-(3- β -ブチルアミノプロポキシ)-3,4-ジヒドロカルボスチリル塩酸塩1.2gを得る。 $265 \sim 267^{\circ}C$ (分解)

実施例 4

5-(3-クロロプロポキシ)-3,4-ジヒドロカルボスチリル4.8gをエタノール50mlに溶解しイソプロピルアミン11.8gを加えて18時間還流を行なう。反応液を減圧濃縮し、残渣に濃

5-(2-クロロエトキシ)-3,4-ジヒドロカルボスチリル4.5gをエタノール50mlに溶解し、イソプロピルアミン11.8gを加えて15時間還流を行なう。反応液を減圧濃縮し、濃塩酸を加えて析出する沈殿物を回収する。この母液を減圧濃縮し、残渣を水に溶解し希水酸化ナトリウム液でアルカリ性にする。析出する結晶を回収し、イソプロパノール溶解後、塩酸ガス飽和メタノール液を加えて析出する結晶を回収する。この結晶をエタノールから再結晶して無色針状の5-(2-イソプロピルアミノエトキシ)-3,4-ジヒドロカルボスチリル塩酸塩0.8gを得る。 $m.p. 228 \sim 231^{\circ}C$

実施例 3

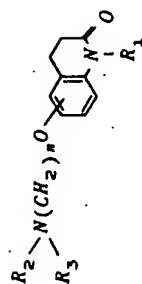
5-(3-クロロプロポキシ)-3,4-ジヒド

ロカルボスチリル4.8gをエタノール50mlに溶解し、濃塩酸を加えて不溶物を回収する。この母液を減圧濃縮し、残留物を水に溶解し希水酸化ナトリウム液でアルカリ性にする。このアルカリ性液を酢酸エチルで抽出後無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち酢酸エチルを留去する。この残留物をイソプロパノールに溶解し、塩酸ガス飽和ジオキサン液を加えて析出する結晶を回収する。エタノールと水から再結晶して無色針状の5-(3-イソプロピルアミノプロポキシ)-3,4-ジヒドロカルボスチリル塩酸塩1.5gを得る。 $m.p. 255 \sim 257.5^{\circ}C$

実施例 5 ~ 4

上記実施例に準じて表-1、表-2の化合物を得る。

表 - 1



実施例	置換位置	R ₁	R ₂	R ₃	A	再結晶 溶媒	性 状	
							結晶形	融点 (°C)
13	5	H	H	H	HCl	エタノール	無色針状	300 (分解)
14	5	CH ₃	H	H	HCl	エタノール	無色針状	226 ~9
15	5	H	H	H	HCl	エタノール	無色針状	287 ~90
16	5	CH ₃	H	H	HCl	エタノール	無色針状	262 (分解)
17	5	C ₂ H ₅	H	H	HCl	エタノール	無色針状	207 ~9

実施例	置換位置	R ₁	R ₂	R ₃	A	再結晶 溶媒	性 状	
							結晶形	融点 (°C)
18	5	C ₂ H ₅	H	H	HCl	エタノール	無色針状	198~ 200
19	5	CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	HCl	エタノール	無色針状	210 ~2
20	5	CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	HCl	エタノール	無色針状	192 ~4
21	5	CH ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₃	H	H	HCl	水	無色鱗片状	236 ~8
22	5	CH ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₃	H	H	HCl	エタノール	無色針状	230 ~3

特開 昭50-142576 (4)

実施例	置換位置	R ₁	R ₂	R ₃	A	再結晶 溶媒	性 状	
							結晶形	融点 (°C)
5	5	H	CH ₃	CH ₃	—	リグロイン	無色プリズム状	109 ~11
6	5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	COOH COOH	エタノール	無色針状	227 (分解)
7	5	CH ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₃	CH ₃	CH ₃	—	石油エーテル	無色プリズム状	63~4

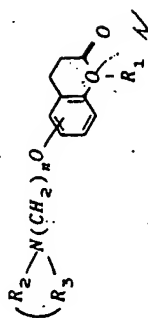
実施例	置換位置	R ₁	R ₂	R ₃	A	再結晶 溶媒	性 状	
							結晶形	融点 (°C)
8	5	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	COOH COOH	エタノール	無色針状	214 (分解)
9	5	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₃	CH ₃	COOH COOH	エタノール- 水	無色針状	200 ~1 (分解)
10	5	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	—	リグロイン	無色針状	106 ~8
11	5	H	CH ₃	CH ₃	—	リグロイン	無色針状	101 ~2
12	5	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	—	石油エーテル	無色針状	85~6

実施例	置換位置	R_1	R_2	R_3	n	A	再結晶溶媒	性状	
								結晶形	融点
23	6	H	H	H	2	HCl	エタノール	無色針状	262~5 (分解)
24	6	H	H	H	3	HCl	エタノール	無色針状	185~8
25	6	H	CH ₃	CH ₃	2	—	リグロイン	無色針状	98~100
26	6	H	CH ₃	CH ₃	3	—	リグロイン	無色針状	91~3
27	7	H	H	H	2	COOH COOH	水-エタノール	無色針状	186~7 (分解)

実施例	置換位置	R_1	R_2	R_3	n	A	再結晶溶媒	性状	
								結晶形	融点
28	7	H	H	H	3	COOH COOH	エタノール	無色針状	205~8
29	7	H	CH ₃	CH ₃	2	—	石油エーテル	無色柱状	67~8
30	7	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2	—	リグロイン	無色針状	68~70
31	5	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2	COOH COOH	水-エタノール	無色針状	192~3 (分解)
32	5	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	3	COOH COOH	水-エタノール	無色針状	221 (分解)

実施例	置換位置	R_1	R_2	R_3	n	A	再結晶溶媒	性状	
								結晶形	融点
33	8	H	H	H	2	HCl	水-エタノール	無色針状	295~6 (分解)
34	8	H	H	H	3	HCl	エタノール	無色針状	220~3
35	8	H	CH ₃	CH ₃	2	—	リグロイン	無色針状	72~4

表 - 2



実施例	置換位置	R_1	R_2	R_3	n	再結晶溶媒	性状	
							結晶形	融点 (°C)
36	5	H	N	N	2	エタノール	無色針状	162~3
37	5	H	N	N	2	エタノール	無色針状	152~3
38	5	H	N	N	3	エタノール	無色針状	140~2

特開 昭50-142576(6)

6 前記以外の発明者及び代理人

(1) 発明者

小松島市大林町字本村11番地
内 多 秘

(2) 代理人

大阪市東区平野町2の10 平和ビル

(6250) 弁理士 保 坂 信 礼

同住所内

(6521) 弁理士 三 枝 英 二

実施例	置換位置	R ₁	R ₂ R ₃	n	再結晶溶媒	性 状	
						結晶形	融 点
39	5	H		3	エタノール	無色 ブリスム状	164-5
40	5	H		2	リグロイン	無色 針	124- 5.5
41	8	H		3	リグロイン	無色 針	99-102
42	6	H		2	エタノール	無色 針	170-3
43	7	H		3	石油エーテル	無色 針	95-6
44	8	H		2	石油ベンジン	無色 片状	82-3

庁内整理番号

⑤2日本分類

⑤1 Int. Cl²

(C07D413/12
C07D215/20
C07D295/08)